

Idebenona (Sovrima®) per al tractament de l'atàxia de Friedreich

CT04/2012



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Gómez D, Paladio N. Idebenona per al tractament de l'atàxia de Friedreich. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
1a edició: Barcelona, març 2012
Correcció: Rosa Farré Bregolat
Dipòsit legal: B. 13490-2012

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se'n citi explícitament l'autoria i procedència.

Idebenona (Sovrima®) per al tractament de l'atàxia de Friedreich

David Gómez
Núria Paladio

NOTA

Amb data posterior al tancament de l'informe sobre l'ús de la idebenona en l'atàxia de Friedreich, es va obtenir nova informació rellevant provinent de fonts grises, que no ha estat publicada en la literatura científica.

Es tracta d'una nota de premsa de Santhera Pharmaceuticals (Laboratori titular de la idebenona) publicada el 20 de maig de 2010 en què informa sobre la no consecució de l'objectiu primari (canvi del valor absolut en l'escala internacional cooperativa per l'avaluació de l'atàxia [ICARS] des de l'inici de l'estudi fins a la setmana 52) en l'assaig MICONOS, un assaig clínic de fase III que avalua l'ús de la idebenona en el tractament de l'atàxia de Friedreich.

L'estudi MICONOS és un assaig clínic aleatoritzat, doble cegament, multicèntric (13 centres europeus) comparat amb placebo que avalua l'eficàcia i la seguretat de 3 dosis d'idebenona i placebo durant un període de 12 mesos. L'estudi va incloure 232 pacients de tots els grups d'edat (encara que principalment adults) i de tots els estadis de la malaltia. Es va iniciar el desembre de 2005 i es va tancar el gener de 2010.

Respecte a les variables secundàries (neurològiques i cardiològiques), tampoc no es van observar diferències entre els grups actius i el grup placebo.

Per a més informació, adjuntem el link de la nota de premsa i el link a *clinicaltrials.gov*, on s'expliquen els detalls del disseny de l'estudi:

<http://www.santhera.com/index.php?docid=212&vid=&lang=&newsdate=201005&newsid=1417424&newslang=en>

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00905268?term=idebenone&rank=4>

ÍNDIX

Resum.....	6
Resumen.....	7
English abstract.....	9
Introducció.....	11
Objectius	14
Metodologia.....	15
Resultats	18
Discussió.....	26
Conclusions.....	29
Annex 1. Avaluació de la qualitat.....	30
Annex 2. Estudis exclosos.....	31
Abreviacions.....	32
Bibliografia	33

Antecedents

L'atàxia de Friedreich (AF) és una malaltia degenerativa amb un patró d'herència autosòmic recessiu que s'ha relacionat amb l'acumulació de ferro a l'interior de les mitocòndries i la formació de radicals lliures. Les manifestacions clíniques més habituals són alteracions neurològiques, cardiomiopatia i diabetis mellitus. La pràctica totalitat de pacients presenten atàxia a les 4 extremitats i alteracions de la marxa a partir dels 5 anys d'edat si bé en alguns casos pot presentar-se abans. La principal manifestació cardíaca són les arítmies i les complicacions derivades de la cardiomiopatia, que són causa freqüent de mort, sovint al voltant dels 30-40 anys. No hi ha cap tractament específic que corregeixi el defecte causant de l'AF.

La idebenona (Sovrima®) és una benzoquinona d'estructura similar al coenzim Q10. És un potent antioxidant que s'uneix a l'oxigen dels radicals lliures i afavoreix el flux d'electrons en la cadena de transferència d'electrons. Fou designada com a medicament orfe per l'Agència Europea del Medicament (EMA) l'any 2004 i va rebre una opinió negativa de comercialització l'any 2008 per part del Comitè de Medicaments d'Ús en Humans (CHMP) de l'EMA a causa de, principalment, la manca d'evidència relacionada amb l'eficàcia en l'AF. Aquesta decisió va ser ratificada uns mesos més tard.

Objectius

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de la idebenona comparada amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en pacients amb AF.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins a juliol de 2011. La validesa interna i el grau de recomanació dels estudis inclosos han estat avaluats per un revisor que ha utilitzat els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). S'ha realitzat una síntesi qualitativa de l'evidència científica.

Resultats

Les dades principals d'eficàcia i seguretat de la idebenona en pacients amb AF provenen d'11 estudis (4 estudis comparatius i 7 estudis no comparatius).

Els resultats descrits en relació amb les variables principals d'eficàcia (variables de funcionalitat cardiològica i neurològica) són discordants entre estudis. Respecte a la seguretat, el tractament amb idebenona és, en general, segur i ben tolerat. Els efectes adversos més habituals són les alteracions del tracte gastrointestinal. S'han descrit casos aïllats de neutropènia, transaminitis i taquicàrdia.

Conclusions

L'evidència disponible en la literatura permet assegurar la seguretat d'idebenona però no permet demostrar la seva eficàcia en el tractament de l'AF, de manera que només es recomanaria el seu ús en el context d'un assaig clínic.

RESUMEN

Título

Idebenona per al tractament de l'atàxia de Friedreich

Antecedentes

La ataxia de Friedreich (AF) es una enfermedad degenerativa con un patrón de herencia autosómico recesivo que se ha relacionado con la acumulación de hierro en el interior de las mitocondrias y la formación de radicales libres. Las manifestaciones clínicas más habituales son alteraciones neurológicas, cardiomiopatía y diabetes mellitus. La práctica totalidad de pacientes presentan ataxia en las 4 extremidades y alteraciones de la marcha a partir de los 5 años de edad si bien en algunos casos puede presentarse antes. La principal manifestación cardíaca son las arritmias y las complicaciones derivadas de la cardiomiopatía, que son causa frecuente de muerte, a menudo en torno a los 30-40 años. No hay ningún tratamiento específico que corrija el defecto causante de la AF.

La idebenona (Sovrima®) es una benzoquinona de estructura similar a la coenzima Q10. Es un potente antioxidante que se une al oxígeno de los radicales libres y favorece el flujo de electrones en la cadena de transferencia de electrones. Fue designada como medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el año 2004 y recibió una opinión negativa de comercialización en 2008 por parte del Comité de Medicamentos de Uso en Humanos (CHMP) de la EMA a causa de, principalmente, la falta de evidencia relacionada con la eficacia en la AF. Esta decisión fue ratificada unos meses más tarde.

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad de la idebenona comparada con cualquier alternativa de tratamiento, incluido el placebo, en pacientes con AF.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta julio de 2011. La validez interna y el grado de recomendación de los estudios incluidos han sido evaluados por un revisor que ha utilizado los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

Resultados

Los datos principales de eficacia y seguridad de la idebenona en pacientes con AF provienen de 11 estudios (4 estudios comparativos y 7 estudios no comparativos).

Los resultados descritos en relación con las variables principales de eficacia (variables de funcionalidad cardiológica y neurológica) son discordantes entre estudios. Con respecto a la seguridad, el tratamiento con idebenona está, en general, seguro y bien tolerado. Los efectos adversos más habituales son las alteraciones del trato gastrointestinal. Se han descrito casos aislados de neutropenia, transaminitis y taquicardia.

Conclusiones

La evidencia disponible en la literatura permite asegurar la seguridad de idebenona pero no permite demostrar su eficacia en el tratamiento de la AF, de manera que sólo se recomendaría su uso en el contexto de un ensayo clínico.

Title

Idebenone for the treatment of Friedreich's ataxia

Background

Friedreich's ataxia (FA) is a degenerative disease with an autosomal recessive inheritance pattern that has been related to the accumulation of iron within the mitochondria and the formation of free radicals. The most common clinical manifestations are neurological alterations, cardiomyopathy and diabetes mellitus. Virtually all patients present with ataxia in the four limbs and gait alterations after the age of 5, although in some cases these alterations cases may occur earlier. The main cardiac manifestation is arrhythmia and complications caused by cardiomyopathy, which are a frequent cause of death, often around the age of 30-40 years. There is no specific treatment to correct the defect causing AF.

Idebenone (Sovrima®) is a benzoquinone with a structure similar to the coenzyme Q10. It is a powerful antioxidant that binds to oxygen of free radicals and enhances the flow of electrons in the electron transfer chain. Idebenone was designated as an orphan drug by the European Medicines Agency (EMA) in 2004 and received a negative opinion for commercialization in 2008 by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the EMA mainly due to the lack of evidence regarding its efficacy in AF. This decision was ratified a few months later.

Objectives

To analyze the scientific evidence available on the efficacy and safety of idebenone compared with any alternative treatment, including placebo, in patients with AF.

Methodology

Systematic review of scientific evidence available until July 2011. The internal validity and grade of recommendation of the included clinical trials were assessed by a reviewer using Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria. A qualitative synthesis of the scientific evidence was carried out.

Results

The main data on the efficacy and safety of idebenone in patients with AF come from 11 clinical trials (4 comparative trials and 7 non-comparative trials).

The results described regarding the main efficacy variables (variables of cardiac and neurological function) are discordant among clinical trials. Regarding safety, treatment with idebenone is generally safe and well-tolerated. The most common adverse effects are gastrointestinal disturbances. Isolated cases of neutropenia, transaminitis and tachycardia have been reported.

Conclusions

The evidence available in the literature confirms the safety of idebenone, but cannot prove its efficacy in the treatment of AF. Therefore, its use would only be recommended within the context of a clinical trial.

Atàxia de Friedreich

L'atàxia de Friedreich (AF) és una malaltia degenerativa amb un patró d'herència autosòmic recessiu. És l'atàxia hereditària més freqüent amb una prevalença d'1 cada 50.000 persones. Afecta principalment el sistema nerviós, la medul·la espinal i els nervis perifèrics, així com el cor i el pàncrees. Tradicionalment es creu que l'AF és el resultat de l'acumulació de ferro a l'interior de les mitocondries i la formació de radicals lliures¹⁻⁴.

En la majoria de casos, l'AF està causada per la pèrdua de funció del gen de la frataxina del cromosoma 9q13². La majoria de pacients (85%) són homozigots però pacients heterozigots també poden manifestar la malaltia. Els darrers presenten major variabilitat fenotípica i manifestacions atípiques com, per exemple, presentació més tardana (>25 anys), reflexos de tendó exagerats i paraparèsia espàstica aïllada sense atàxia¹.

La frataxina és una proteïna mitocondrial la funció exacta de la qual és, a dia d'avui, desconeguda. La seva expressió és especialment elevada en teixits implicats en l'AF com el cervell, el cor i el pàncrees, i sembla que té un paper antioxidant. La sobreexpressió de frataxina augmenta les defenses antioxidants a través de l'activació de la glutatió peroxidasa i de tiols reduïts. Comparat amb controls sans, els pacients amb AF presenten alteració dels antioxidants enzimàtics¹.

Les manifestacions clíniques més habituals de l'AF són alteracions neurològiques, cardiomiopatia i diabetis mellitus però el tipus, la gravetat i el moment de la presentació depenen de la mutació concreta en cada pacient i, en concret, del nombre d'expansions del trinucleòtid GAA en el gen de la frataxina. A major nombre d'expansions més manifestacions i major la seva gravetat i aparició més precoç³.

La pràctica totalitat de pacients presenten atàxia a les 4 extremitats i alteracions de la marxa per degeneració del tracte espinocerebel·lós a partir dels 5 anys d'edat, si bé en alguns casos pot presentar-se abans. El temps mitjà fins a l'ús de cadira de rodes oscil·la entre els 11 i 25 anys. Altres manifestacions neurològiques inclouen atròfia òptica i alteracions de la deglució i del sentit de l'equilibri, debilitat piramidal i reflex d'extensió plantar. La principal manifestació cardíaca són les arítmies i les complicacions derivades de la cardiomiopatia, que són causa freqüent de mort, sovint al voltant dels 30-40 anys. La probabilitat de mantenir els reflexos i l'espasticitat de les extremitats inferiors així com de no presentar cardiomiopatia és major en pacients amb inici tardà de la malaltia (>25 anys) comparat amb aquells que debuten a una edat més precoç¹.

El tractament dels pacients amb AF és multidisciplinari i inclou especialistes en neurologia, cardiologia, endocrinologia, rehabilitació, fisioteràpia i teràpia ocupacional. No hi ha cap tractament farmacològic específic que corregeixi el defecte causant de l'AF. Tradicionalment, en resposta a la creença que l'AF és causada per estrès oxidatiu, s'han administrat agents antioxidants com la idebenona, el coenzim Q10 o la vitamina E. L'administració de quelants de ferro ha estat una aproximació al tractament de l'AF però s'utilitza poc atès que els pacients amb AF presenten concentracions de ferro plasmàtiques normals o lleugerament

reduïdes. S'ha estudiat la deferiprona però a causa de la descripció de casos d'agranulocitosi greu no es recomana el seu ús en pacients amb AF fora del context d'un assaig clínic¹. Altres fàrmacs actualment en diferents fases d'assaig clínic per al tractament de l'AF inclouen el resveratrol, l'extracte de Gingko biloba EGb761, el bioisòster del Coenzim Q10 EPI-A0001, les immunoglobulines intravenoses i l'eritropoetina alfa⁵.

Com a mesures no farmacològiques, el maneig dels pacients amb AF inclou tècniques de rehabilitació, adaptació funcional, teràpia ocupacional i pal·liatives.

Idebenona

La idebenona (Sovrima®) és una benzoquinona de cadena curta i estructura similar al coenzim Q10. És un potent antioxidant que s'uneix a l'oxigen dels radicals lliures. Afavoreix, també, el flux d'electrons en la cadena de transferència d'electrons augmentant-ne la seva quantitat en el procés de síntesi d'ATP⁶.

Fou designada com a medicament orfe per l'Agència Europea del Medicament (EMA) el mes de març de 2004. En data de 24 de juny de 2008 el Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús en Humans (CHMP) de l'EMA va emetre l'opinió negativa de comercialització ja que d'acord amb la seva opinió⁷:

1. No va demostrar millores significatives en la variable principal ni paràmetres secundaris de l'estudi pivotal presentat a registre;
2. Mancava una explicació que aclarís per què la dosi intermèdia estudiada semblava més eficaç que la dosi elevada;
3. La informació addicional presentada a registre era feble i no demostrava que la relació benefici/risc fos favorable.

Mesos més tard, en el procés de revaluació (novembre 2008) es van aclarir els dubtes en relació amb la dosi intermèdia, però es van mantenir els de la resta. Tanmateix, es va fer constar que no s'havia demostrat que fos més eficaç en nens que en el grup més ampli inicialment proposat; i que consideraven necessàries dades dels beneficis de la idebenona en la prevenció de malaltia cardíaca en població pediàtrica⁷.

La idebenona a dosis baixes es comercialitza a Itàlia (Mnesis®, Druma®) i Portugal (Cerestabon®) per a pacients amb alteracions cognitives. Mnesis® fou aprovada temporalment a Suïssa per al tractament de la cardiomiopatia associada a l'AF i ha estat disponible a través de programes d'ús compassiu i de medicació estrangera en diferents països de la Unió Europea.

La dosi inicial estudiada d'idebenona en pacients amb AF és de 900 mg/dia però pot augmentar-se fins a 2.250 mg/dia en pacients >45 kg. En pacients <45 kg la dosi inicial és de 450 mg, però pot augmentar-se fins a 1.350 mg/dia. La dosi total diària s'administra en 3 preses⁸⁻¹¹.

L'ús de la idebenona a Catalunya

Segons l'opinió d'experts, s'estima que el nombre d'afectats d'AF a Catalunya és aproximadament 140. Del total de pacients, es coneix que 22 de 23 amb seguiment a l'Hospital Josep Trueta de Girona són tractats amb idebenona (comunicació personal). Es desconeixen les dades corresponents a la resta d'hospitals catalans.

La idebenona no es comercialitza a Espanya. Segons comunicació dels hospitals catalans s'utilitza com a ús compassiu per a la indicació d'AF, però el tràmit d'obtenció es realitza per la via de medicació estrangera del Ministeri de Sanitat.

El principal centre de referència de l'AF a Catalunya és l'Hospital de Sant Joan de Déu, encara que també es controlen un nombre considerable de pacients a l'Hospital Josep Trueta de Girona i a l'Hospital de la Vall d'Hebron. Altres hospitals catalans fan el seguiment de grups molt reduïts de pacients.

OBJECTIUS

Revisar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de la idebenona en pacients amb AF.

METODOLOGIA

Revisió eficàcia/efectivitat i seguretat

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins al juliol de 2011 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en castellà, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge, UpToDate, Micromedex, ECRI i Google. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu pàg. 12).

També s'han consultat llocs web i recursos tals com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d'Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda, National electronic Library for Medicines (NHS NeLM), Drug Industry Document Archive (DIDA).

Per recuperar la literatura més rellevant s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules claus o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferia cadascuna de les fonts d'informació.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** estudis experimentals comparatius i no comparatius, estudis observacionals
- **Tipus de participants:** pacients amb diagnòstic confirmat d'atàxia de Friedreich

- **Tipus d'intervenció:** administració d'idebenona en monoteràpia comparat amb qualsevol alternativa de tractament, incloent-hi el placebo si s'escau, i administració d'idebenona en estudis no comparatius

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis experimentals de fase I, estudis observacionals <10 pacients
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió
- Presentacions a congressos (resums i pòsters)

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats. Un segon avaluador va comprovar-ne la seva adequació.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Taula 1)

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats o assajos clínics aleatoritzats d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats o assajos clínics aleatoritzats ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics aleatoritzats o assajos clínics aleatoritzats amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Estratègies de cerca

PUBMED

<u>#8</u> Search #6 AND #7	<u>44</u>
<u>#7</u> Search #4 OR #5	<u>1891</u>
<u>#6</u> Search #1 OR #2 OR #3	<u>255</u>
<u>#5</u> Search Friedreich[ti] AND Ataxia[ti]	<u>305</u>
<u>#4</u> Search "Friedreich Ataxia"[MESH]	<u>1871</u>
<u>#3</u> Search Idebenone [Supplementary Concept]	<u>223</u>
<u>#2</u> Search Noben[ti] OR "SNT-MC17"[ti] OR Sovrima[ti]	<u>6</u>
<u>#1</u> Search Idebenone[ti]	<u>188</u>

SCOPUS

(TITLE(Idebenone OR Noben OR "SNT-MC17" OR "Sovrima")) AND ((KEY("Friedreich Ataxia") OR TITLE(Friedreich AND Ataxia))) 39

THE COCHRANE LIBRARY

- #1 (Idebenone OR Noben OR "SNT-MC17" OR Sovrima) 60 edit delete
- #2 MeSH descriptor Friedreich Ataxia explode all trees 28 edit delete
- #3 (Friedreich AND Ataxia):ti 27 edit delete
- #4 (#2 OR #3) 35 edit delete
- #5 (#1 AND #4) 13 edit delete

Cochrane Reviews [1] | Other Reviews [0] | Clinical Trials [11] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [1]

CENTER FOR REVIEW AND DISSEMINATIONS

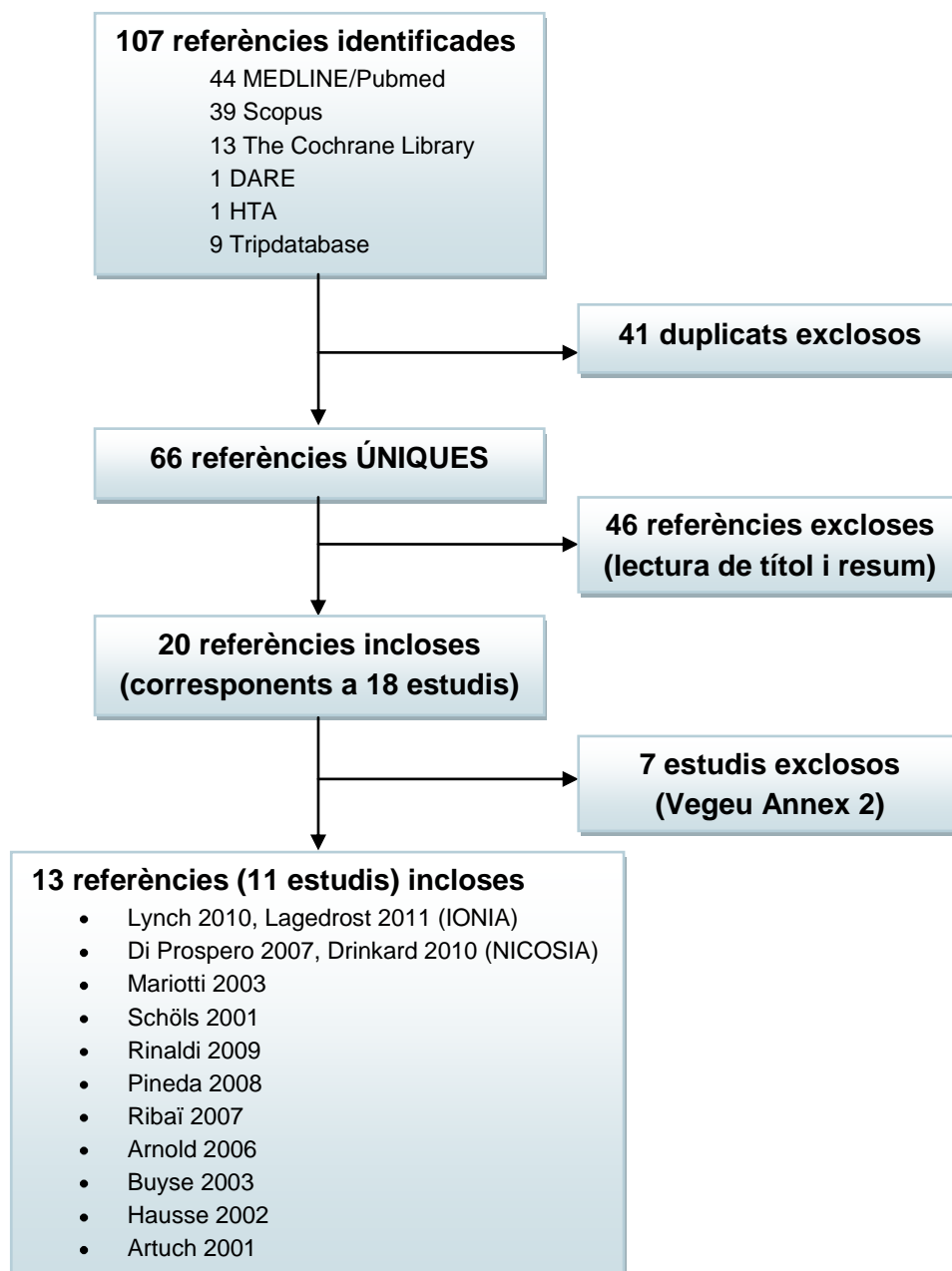
- 1 (Idebenone OR Noben OR "SNT-MC17" OR Sovrima):TI
- 2 (idebenone OR Noben OR "SNT-MC17")
- 3 MeSH DESCRIPTOR Friedreich Ataxia EXPLODE ALL TREES
- 4 (Friedreich):TI AND (Ataxia):TI
- 5 #1 OR #2
- 6 #3 OR #4
- 7 #5 AND #6

RESULTATS

Estudis identificats

La cerca en les diferents bases de dades va identificar un total de 107 referències, que es van convertir en 66 un cop es van haver identificat els solapaments entre les bases de dades. La següent figura mostra el flux d'estudis en les diferents fases de l'elegibilitat.

Figura 1. Diagrama de flux del procés d'identificació d'estudis d'idebenona en AF



Característiques principals dels estudis

S'han identificat un total de 13 publicacions corresponents a 11 estudis clínics que compleixen els criteris d'inclusió definits per protocol (Taula 2).

La distribució dels estudis inclosos segons el seu disseny és: 4 estudis comparatius amb cegament doble i comparats amb placebo, dels quals 3 són assajos clínics aleatoritzats (1 de fase III^{8,9}, 1 de fase II^{10,11} i 1 de fase no especificada¹²) i 1 és un assaig clínic de disseny creuat¹³; 7 estudis no comparatius (5 assajos clínics oberts¹⁴⁻¹⁸ i 2 estudis observacionals: 1 prospectiu¹⁹ i 1 retrospectiu²⁰).

En els estudis comparatius, el nombre de pacients inclosos varia entre 9 i 70, amb un rang d'edats entre 8 i 54 anys. No obstant això, a causa de les característiques de la malaltia, la població pediàtrica és la més extensament estudiada i és la població diana en els últims estudis publicats⁸⁻¹¹.

El nombre de pacients inclosos en els estudis no comparatius oscil·la entre 8 i 88, i presenten un rang d'edat entre 4 i 74 anys. La representació de la població adulta en aquests estudis és major que en els estudis comparatius.

S'observa una tendència a l'administració de dosis elevades (fins 2.250 mg/d en pacients >45 Kg) i fixos d'idebenona en els últims estudis comparatius publicats⁸⁻¹¹. En els estudis no comparatius, la dosi més habitual d'idebenona és de 5 mg/Kg/d^{12,14-20}.

Els estudis comparatius més importants (IONIA i NICOSIA) presenten períodes de seguiment de 6 mesos. La durada de tractament sol ser superior en els estudis no comparatius^{14,15,19,20}, i varia entre 6 mesos i 7 anys.

Les característiques dels pacients inclosos en els estudis comparatius són similars en els estudis IONIA i NICOSIA quant a l'edat dels pacients i a les seves característiques basals (tant cardíaques com neurològiques). Les poblacions incloses en els estudis de Mariotti et al. i de Schöls et al. presenten una mitjana d'edat superior als anteriors. La comparació entre les mostres de pacients en relació amb les característiques basals és impossible a causa de la manca d'informació en els estudis més antics.

Taula 2. Estudis clínics d'idebenona en AF

Referència	Disseny	Objectiu primari	Pacients (n)	Edat	Criteris d'inclusió	Durada de tractament	Dosi idebenona
Estudis comparatius							
IONIA Lynch 2010/ Lagedrost 2011	ACA Fase III Cegament doble Multicèntric Comparat amb placebo	Milloria neurològica segons escala ICARS	70	13,7 ± 2,76 anys (rang 8-18 anys)	Diagnòstic d'AF confirmat genèticament Edat: 7-18 anys Pes >25 Kg Capacitat de caminar >10m sense acompanyant Puntuació ICARS: 10-54	6 mesos	Segons el pes ≤ 45 Kg/>45 Kg: Grup A: 450/900 mg/d Grup B: 1350/2250 mg/d
NICOSIA Di Prospero 2007/ Drinkard 2010	ACA Fase II Cegament doble Unicèntric Comparat amb placebo	Canvis en biomarcador d'estrès oxidatiu (8OH2'dG)	48/42	13,4 ± 2,4 anys (rang 9-17 anys)/ 13,2 ± 2,5 anys (rang 9-17 anys)	Diagnòstic d'AF confirmat genèticament Edat: 9-17 anys Pes: 30-80 Kg Capacitat de caminar 7,5m amb o sense ajut Simptomatologia neurològica	6 mesos	Segons el pes ≤ 45 Kg/>45Kg: Grup A: 180/360 mg/d Grup B: 450/900 mg/d Grup C: 1350/2250 mg/d
Mariotti 2003	ACA de fase no especificada Cegament doble Unicèntric Comparat amb placebo	Milloria en la hipertròfia cardíaca mesurada per SWT	29	Grup idebenona: 26,1 ± 1,6 anys Grup placebo: 26,3 ± 2,6 anys	Diagnòstic d'AF confirmat genèticament Gruix de la paret septal interventricular o de la paret ventricular posterior esquerra de 12 mm com a mínim	12 mesos	5 mg/Kg/d
Schöls 2001	AC de disseny creuat Cegament doble Unicèntric Comparat amb placebo	Milloria en la funció respiratòria mesurada per recuperació de PCr	9	34 ± 11 anys (rang 19-54 anys)	Pacients amb AF i homozigots per a l'expansió en el gen de l'AF Pacients amb mobilitat	1,5 mesos	360 mg/d
Referència	Disseny	Objectiu primari	Pacients (n)	Edat	Durada de tractament		Dosi idebenona
Estudis no comparatius							
Rinaldi 2009	Estudi observacional retrospectiu	No especificat	35 Grup A (pacients sense hipertròfia ventricular esquerra): 20 Grup B (pacients amb hipertròfia ventricular esquerra): 15		Grup A: 27,4 ± 11,4 anys Grup B: 26,9 ± 14,9 anys	Fins a 60 mesos	5 mg/Kg/d
Pineda 2008	Assaig obert no comparatiu	No especificat	10 nens 14 adults		Grup pediàtric: rang 8-18 anys Grup adult: rang 18-46 anys	Nens: 3-5 anys Adults: 3 anys	Nens: 5-10 mg/Kg/d Adults: 5-10-20 mg/Kg/d
Ribaí 2007	Assaig obert no comparatiu	No especificat	104; 88 tractats		32 ± 11 anys (rang 13-74 anys)	De 6 mesos a 7 anys (mediana de 5 anys)	5 mg/Kg/d

Referència	Disseny	Objectiu primari	Pacients (n)	Edat	Criteris d'inclusió	Durada de tractament	Dosi idebenona
Arnold 2006	Estudi obert observacional prospectiu	Canvis en biomarcador d'estrès oxidatiu (MDA)	20		No especificada (principalment adults)	Diversos mesos (fins a 3,5 anys)	5-10 mg/Kg/d
Buyse 2003	Assaig obert no comparatiu	No especificat	8		Rang 9-27 anys	12 mesos	5 mg/Kg/d (dosi màxima 300 mg/d)
Hausse 2002	Assaig obert no comparatiu	Milloria en la hipertrofia cardíaca mesurada per FS, SWT i PWT	38		Rang 4-22 anys	6 mesos	5 mg/Kg/d
Artuch 2002	Assaig obert no comparatiu	No especificat	9		Rang 11-19 anys	12 mesos	5 mg/Kg/d

8OH-2'dG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina normalitzada per creatinina; AC: assaig clínic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; FS: escurçament fraccional; ICARS: escala internacional cooperativa per a l'avaluació de l'atàxia; MDA: malondialdèhid en sang total; PCr: fosfocreatina; PWT: gruix de la paret posterior; SWT: gruix de la paret septal interventricular.

Qualitat dels estudis

S'ha avaluat la qualitat dels 11 estudis inclosos.

Només els assaigs clínics de fase II^{10,11} i III^{8,9} puntuen 1++ en l'escala SIGN. La resta d'estudis comparatius, de Mariotti et al.¹² i de Schöls et al.¹³ puntuen 1+ i 1-, respectivament. L'avaluació completa dels 4 assajos clínics comparatius es pot consultar en l'Annex 1.

Els 7 estudis restants¹⁴⁻²⁰ puntuen 3, en l'escala SIGN, en tractar-se d'estudis no comparatius i no analítics i presenten, per tant, un risc elevat de biaix.

Eficàcia de la idebenona en AF

Els estudis analitzen variables de diferents tipus, principalment cardiològiques^{9,12-18,20} i neurològiques^{9,12-16,18-20}. Altres variables estudiades menys freqüentment són les bioquímiques^{10,13,19}, de capacitat física¹¹ i oculomotors¹⁵. A continuació es descriuen els resultats obtinguts classificats segons el tipus de variable.

Variables cardiològiques

Del total d'estudis inclosos, nou (3 comparatius i 6 no comparatius) avaluen paràmetres de funció cardíaca mesurats principalment mitjançant ecocardiografia (Taula 3). Únicament un dels dos estudis que aporten un major grau d'evidència (IONIA) avalua variables cardiològiques, i sempre com a variables secundàries.

Les variables estudiades amb més freqüència en el conjunt d'estudis són: l'índex de massa ventricular esquerra (LVMI), el gruix de la paret septal (SWT), el gruix de la paret posterior (PWT), la fracció d'ejecció (EF) i l'escurçament fraccional (FS). En tots els casos, es tracta de variables intermèdies.

Només un dels estudis comparatius descriu una millora de les variables de funcionalitat cardíaca estudiades (LVM, SWT) respecte a placebo¹². En els altres estudis comparatius, inclòs l'estudi IONIA, no s'observen canvis significatius entre els pacients que van rebre idebenona i aquells que van rebre placebo^{9,13}.

En relació amb els estudis no comparatius, amb un grau menor d'evidència, tots descriuen millores de l'LVMI¹⁵⁻¹⁷ tret de l'estudi de Pineda et al., que descriu la seva l'estabilització¹⁴. D'altra banda, SWT no millora^{14-18,20} o empitjora²⁰ en tots els estudis inclosos. Els resultats d'EF^{14-16,20}, FS^{14,15,17} i PWT^{14-16,18,20} són poc consistents i no permeten extreure'n conclusions.

Taula 3. Variables cardiològiques avaluades en estudis clínics d'idebenona en AF

Referència	Variables	Efecte
Estudis comparatius		
Lagedrost 2011 (IONIA)	LVMI ajustat a l'alçada, RWT, SWTd, PWTd; canvis en l'àrea del VE, EF, mesures de disfunció diastòlica: relació transmitral E/A	No s'observa una milloria significativa respecte a placebo en cap de les variables d'estudi
Mariotti 2003	LVM, SWT, PWT	LVM: Idebenona: reducció 5,6%; placebo: increment 10,7% (p=0,01) SWT: Idebenona: reducció 4,6%; placebo: increment 5,5% (p=0,004) PWT: Idebenona: reducció 8,6%; placebo: reducció 10,7% (p=0,18)
Schöls 2001	SWT, PWT, LVMI, FS	No s'observa una milloria significativa respecte a placebo en cap de les variables d'estudi.
Estudis no comparatius		
Rinaldi 2009	SWT, PWT, EF	Grup A: SWT: increment significatiu al final del seguiment respecte als valors basals de $9,2 \pm 1,3$ mm a $11,5 \pm 1,3$ mm (p<0,05); PWT i EF: no es van observar canvis significatius respecte als valors inicials. Grup B: No s'observen canvis significatius en cap de les variables d'estudi respecte als valors basals.
Pineda 2008	FS, EF, SWT, PWT, LVMI	En la població pediàtrica no s'observa una milloria significativa respecte als valors inicials en cap de les variables d'estudi. En la població adulta, s'observen valors significativament menors en FS i EF amb les dosis de 10 mg respecte als valors basals: 38% (27-54) vs. 35% (30-45) p<0,01; 69% (55-85) vs. 65% (57-77) p<0,01, respectivament. No s'observen diferències amb les dosis de 20 mg.
Ribaï 2007	LVMI, SWT, PWT, LVDD, EF, FS	LVMI: reducció respecte a valors basals de $4,1 \pm 1,5$ g/m ² /any (p=0,008) SWT: reducció no significativa respecte a valors basals de $0,11 \pm 0,07$ mm/any PWT: reducció respecte a valors basals de $0,40 \pm 0,08$ mm/any (p<0,001) LVDD: augment respecte a valors basals de $0,36 \pm 0,11$ mm/any (p=0,002) EF: reducció respecte a valors basals de $1,32 \pm 0,29\%$ /any (p<0,001) FS: reducció no significativa respecte a valors basals de $0,0003 \pm 0,003\%$ /any

Referència	Variables	Efecte
Buyse 2003	LVMI, EF, SWT, PWT, deformació i taxa de deformació del ventricle esquerre	LVMI: reducció del 16,2% respecte als valors basals (p=0,03) EF, SWT i PWT: No s'observen diferències significatives respecte als valors basals Deformació i taxa de deformació del ventricle esquerre: Milloria significativa en la funcionalitat miocàrdica regional
Hausse 2002	SWT, LVMI, FS	LVMI: reducció mitjana del 27% respecte als valors basals (p<0,001) SWT i FS: No s'observen diferències significatives respecte als valors basals
Artuch 2002	SWT, PWT	No s'observa una milloria significativa respecte als valors basals en cap de les variables d'estudi.

LVMI: índex de massa ventricular esquerra; RWT: gruix relatiu de la paret; SWTd: gruix de la paret septal interventricular al final de la diàstole; PWTd: gruix de la paret posterior al final de la diàstole; VE: ventricle esquerre; EF: fracció d'ejecció; SWT: gruix de la paret septal; PWT: gruix de la paret posterior; FS: escurçament fraccional; LVDD: diàmetre diastòlic del ventricle esquerre.

Variables neurològiques

Nou dels estudis inclosos (3 comparatius i 6 no comparatius) avaluen variables neurològiques (Taula 4), i és l'escala internacional cooperativa per a l'avaluació de l'atàxia (ICARS) la més àmpliament utilitzada.

Els resultats descrits són variables. Respecte als estudis comparatius, 2 dels 3 ACA que avaluen variables neurològiques (l'estudi de fase III) no observen diferències entre el grup tractat amb idebenona i el grup placebo^{8,12}. D'altra banda, un estudi de fase II reporta una milloria (reducció) dosi-dependent en la puntuació ICARS (variable secundària) després del tractament amb idebenona en el subgrup de pacients ambulatoris però no en el total de pacients avaluats¹⁰.

Entre els estudis amb un menor grau d'evidència, un únic estudi no comparatiu descriu una reducció de la puntuació ICARS respecte als valors basals¹⁸, mentre que 2 estudis descriuen puntuacions estables després de temps llargs de seguiment en un grup de població pediàtrica¹⁴ i en població general¹⁹. En altres estudis s'observa un empitjorament progressiu (increment) de la puntuació ICARS en un grup de població adulta¹⁴ i en població general¹⁵, o l'increment de puntuació mesurat mitjançant altres escales^{16,20}.

Taula 4. Variables neurològiques avaluades en estudis clínics d'idebenona en AF

Referència	Variables	Efecte
Estudis comparatius		
Lynch 2010 (IONIA)	ICARS, FARS, FACT-Z3, ADL	No s'observa una milloria significativa respecte a placebo en cap de les variables d'estudi
Di Prospero 2007 (NICOSIA)	ICARS, FARS, ADL	ICARS: en una selecció de pacients ambulatoris, milloria dosi-dependent (p=0,03). Reducció significativa en grups B i C respecte a placebo: 6,24 punts (p=0,03) i 7,76 punts (p=0,01), respectivament FARS: en pacients amb ICARS >10 i <54 (n=33), milloria dosi-dependent (p=0,04) ADL: en pacients amb ICARS >10 i <54 (n=33), milloria dosi-dependent (p=0,05)
Mariotti 2003	ICARS	No s'observen diferències significatives respecte a placebo en la variable d'estudi

Estudis no comparatius		
Rinaldi 2009	IACRS	Grup A: increment del 13% en puntuació al final de l'estudi respecte a valors basals ($p<0,05$) Grup B: increment del 32% en puntuació al final de l'estudi respecte a valors basals ($p<0,01$)
Pineda 2008	ICARS	En la població pediàtrica no s'observen diferències en la puntuació ICARS respecte al valor basal. En la població adulta s'observa un increment significatiu en la puntuació ICARS respecte al valor basal: 51 (31-61) vs. 39 (22-53); $p<0,01$
Ribaí 2007	ICARS	En els 88 pacients tractats: increment de $1,93 \pm 0,25$ punts/any respecte a valors basals. En els 16 pacients no tractats: increment de $4,43 \pm 1,56$ punts/any respecte a valors basals
Arnold 2006	ICARS	No s'observen diferències en la puntuació després d'una mitjana de 2,9 anys de tractament (10 pacients)
Buyse 2003	CAGRS	Increment progressiu de la puntuació de $25,6 \pm 14,6$ a $30,6 \pm 13,4$ al mes 12 ($p=0,016$)
Artuch 2002	ICARS	Reducció del 49% en la puntuació respecte als valors basals ($p=0,007$)

ICARS: escala internacional cooperativa per l'avaluació de l'atàxia; FARS: escala de valoració de l'AF; FACT-Z3: test compost de l'AF; ADL: escala d'activitat de la vida diària; IACRS: escala d'avaluació clínica de l'atàxia hereditària; CAGRS: escala del grup cooperatiu d'atàxia.

Variables bioquímiques

En tres publicacions es descriu l'ús de marcadors bioquímics d'estrès oxidatiu per avaluar la resposta a idebenona (Taula 5). Només en un dels casos s'observa un increment significatiu dels nivells de malondialdèhid (MDA) en un subgrup de 5 pacients en tractament amb idebenona¹⁹.

Taula 5. Variables bioquímiques avaluades en estudis clínics d'idebenona en AF

Referència	Variables	Efecte
Estudis comparatius		
Di Prospero 2007 (NICOSIA)	8OH-2'dG	No s'observa una milloria significativa respecte a placebo en la variable d'estudi
Schöls 2001	Recuperació de PCr per 31P-MRS	No s'observa una milloria significativa respecte a placebo en la variable d'estudi
Estudis no comparatius		
Arnold 2006	MDA	S'observa un increment significatiu dels nivells de MDA en els pacients en tractament amb idebenona ($p=0,028$) (5 pacients)

8OH-2'dG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina normalitzada per creatinina; MDA: malondialdèhid en sang total; PCr: fosfocreatina; 31P-MRS: espectroscòpia de ressonància magnètica amb 31P.

Altres variables

En dos estudis s'avaluen altres variables que mesuren la resposta clínica al tractament amb idebenona (Taula 6). En un estudi no s'observen diferències en les variables que mesuren la capacitat física dels pacients tractats amb idebenona respecte a aquells tractats amb placebo¹¹. En un altre estudi, s'observa una milloria en la fixació ocular mesurada mitjançant la freqüència de macroonades quadrades (SWJ), respecte al valor basal¹⁵.

Taula 6. Altres variables avaluades en estudis clínics d'idebenona en AF

Referència	Variabls
Estudis comparatius	
Drinkard 2010 (NICOSIA)	Capacitat física: Pic de consum d'oxigen (VO2) i pic de taxa de treball (WR). No es van observar diferències significatives en les variables d'estudi després del tractament amb idebenona
Estudis no comparatius	
Ribaí 2007	Oculomotors: Inestabilitat en la fixació ocular mesurada per la freqüència de macroonades quadrades (SWJ). Es va observar un increment significatiu de la SWJ en els pacients tractats ($0,09 \pm 0,02$ Hz/any, $p < 0,001$)

Seguretat de la idebenona en AF

Nou estudis descriuen la incidència d'efectes adversos durant el tractament amb idebenona (Taula 7). En la majoria de les publicacions es reporta la bona tolerància al tractament i la no aparició d'esdeveniments adversos. L'efecte advers més reportat és l'alteració del tracte gastrointestinal^{8,10,16}. S'han imputat casos aïllats de neutropènia¹⁰, transaminitis²⁰ i taquicàrdia¹² al tractament amb idebenona, que han resolt amb la suspensió del tractament, la reducció de la dosi d'idebenona i sense necessitat de modificar el tractament, respectivament.

Taula 7. Efectes adversos reportats en estudis clínics d'idebenona en AF

Referència	Efectes adversos
Lynch 2010 (IONIA)	Dos pacients del grup B van experimentar un efecte advers greu (dolor toràcic i púrpura trombocitopènica idiopàtica) no relacionat amb el tractament. La incidència d'efectes adversos va ser similar entre grups, excepte la irritació del tracte gastrointestinal, que va ser superior en els pacients amb una dosi més alta, tot i que no es va assolir significació estadística
Di Prospero 2007 (NICOSIA)	Es van reportar 18 efectes adversos moderadament greus, 2 dels quals van requerir l'hospitalització del pacient (l'aparició de dolor toràcic en un pacient que rebia placebo i l'aparició de nàusees, vòmits i deshidratació en un pacient que rebia la dosi més baixa d'idebenona, 3 setmanes després d'acabar l'estudi). En cap dels casos anteriors es va imputar l'esdeveniment advers al tractament. Es va reportar un cas de neutropènia en un pacient aleatoritzat en el grup de dosi alta d'idebenona, després de 6 mesos de tractament, que va resoldre 1 setmana després de parar el tractament. No es va reportar cap mort ni problemes de seguretat relacionats amb els signes vitals ni amb alteracions electrocardiogràfiques
Rinaldi 2009	Es reporta un increment del valor de les transaminases fins a 3 vegades el límit superior de normalitat en 3 pacients, que es normalitza en reduir la dosi d'idebenona
Pineda 2008	Es reporta la no aparició d'efectes adversos durant el tractament amb idebenona
Mariotti 2003	Un únic pacient assignat al grup d'idebenona va reportar episodis ocasionals de taquicàrdia, que no van requerir modificació del tractament
Buyse 2003	Es reporta la bona tolerància i la no aparició d'efectes adversos greus durant el tractament amb idebenona. Un pacient va experimentar gastràlgia i nàusees que es van resoldre amb l'administració d'idebenona amb líquids
Hausse 2002	Alguns pacients van reportar un augment de la gana i increment de pes
Artuch 2002	Es reporta la no aparició d'efectes adversos durant el tractament amb idebenona
Schöls 2001	Es reporta la bona tolerància i la no aparició d'efectes adversos durant el tractament amb idebenona

DISCUSSIÓ

Els resultats dels estudis clínics que avaluen l'eficàcia d'idebenona en el tractament de l'AF són heterogenis, principalment aquells relacionats amb les variables cardiològiques i neurològiques. D'altra banda, les dades disponibles semblen indicar que és un tractament segur i ben tolerat.

Quant a les variables que avaluen la funcionalitat cardíaca, l'estudi que presenta una evidència de major qualitat (IONIA) no reporta diferències estadísticament significatives entre els grups de tractament i el grup de placebo per a cap de les variables cardiològiques estudiades⁹. D'altra banda, en l'estudi de Mariotti et al., en un nombre reduït de pacients i amb un major risc de biaix, s'observa una milloria estadísticament significativa en LVM i SWT en els pacients tractats amb idebenona respecte a placebo.

En la majoria d'estudis no comparatius que avaluen variables cardiològiques, s'observa una milloria de l'LVMi durant el tractament amb idebenona. D'altra banda, sembla que la idebenona no millora^{14-18,20} o empitjora²⁰ el SWT. En la resta de variables (PWT, FS, EF), s'observa diversitat de resultats, amb alguns estudis indicant milloria i d'altres una tendència a l'estabilització, en períodes de tractament de diferent durada.

En relació amb els aspectes neurològics, els resultats dels estudis que avaluen l'eficàcia d'idebenona són també variables. Un dels estudis comparatius més recents no descriu millores en cap de les escales de valoració de l'atàxia estudiades quan compara idebenona amb placebo⁸. Prèviament, Di Prospero et al. havien descrit una milloria dependent de la dosi en la puntuació de les escales ICARS, FARS i ADL en subgrups seleccionats de pacients, comparat amb placebo, però no en la població total estudiada.

Els resultats reportats en estudis no comparatius quant a variables neurològiques varien entre la milloria¹⁸, l'estabilitat^{14,19} i l'empitjorament^{14-16,20} en la puntuació de l'escala d'avaluació de l'atàxia utilitzada en cada cas, amb uns temps de seguiment variables.

Tots els estudis publicats coincideixen en afirmar que el tractament amb idebenona és segur i ben tolerat, i és l'alteració del tracte gastrointestinal l'esdeveniment advers més reportat. L'aparició de casos aïllats de neutropènia, transaminitis i taquicàrdia es van poder controlar amb la suspensió del tractament, la reducció de la dosi d'idebenona i sense necessitat de modificar el tractament, respectivament.

Globalment, els estudis inclosos en la revisió presenten certes limitacions que cal tenir en compte a l'hora d'interpretar els resultats.

Es disposa de 2 ACA amb molt poc risc de biaix⁸⁻¹², que proporcionen evidència de bona qualitat. Tot i això, la major part de l'evidència prové d'estudis no comparatius, amb un elevat risc de biaix.

Existeix una manca de representativitat de la població adulta en els estudis de major qualitat, ja que els ACA més recents i amb major nombre de pacients únicament inclouen

nens⁸⁻¹¹. D'aquesta manera, els resultats disponibles per a aquest grup de la població provenen majoritàriament d'estudis no comparatius amb un elevat risc de biaix.

Les principals variables de funcionalitat cardíaca utilitzades en els estudis inclosos, com LVMI, SWT, PWT, EF i FS, són variables intermèdies que fan dificultosa la seva interpretació clínica en termes de resultats en salut. Malgrat tot, encara no s'han establert quins són els millors indicadors per avaluar la cardiomiopatia en l'AF⁶.

L'escala clínica més utilitzada en els estudis inclosos per avaluar la funcionalitat neurològica és l'escala ICARS, que està validada i presenta una bona fiabilitat entre observadors. La seva principal limitació és una pèrdua de sensibilitat per avaluar la progressió de pacients en estadi avançats de la malaltia⁶. Actualment es disposa d'una escala específica per a l'AF (FARS), que únicament s'ha utilitzat en els darrers estudis comparatius publicats⁸⁻¹¹.

La diferència en les dosis d'idebenona utilitzades en els estudis publicats dificulta la interpretació dels resultats. En els estudis comparatius més recents es tendeix a utilitzar dosis més elevades de fins a 2250 mg/d. No obstant això, la majoria d'estudis, principalment els no comparatius, utilitzen dosis de 5 mg/Kg/d.

La curta durada del seguiment dels pacients en els estudis comparatius disponibles (entre 1,5 i 12 mesos)⁸⁻¹³ respecte a la història natural de la malaltia limita la possibilitat d'extrapolar a llarg termini els resultats obtinguts. Per tant, existeix la possibilitat que els resultats obtingut variessin amb uns temps de seguiment més llargs. Només es disposa de dades a llarg termini (fins a 7 anys) en estudis no comparatius amb un elevat risc de biaix, que proporcionen una evidència de baixa qualitat^{14,15,19,20}.

Un aspecte a tenir en compte respecte als estudis comparatius és l'extracció de conclusions a partir dels resultats de variables especificades com a secundàries. En el disseny de l'estudi de NICOSIA, s'especifica que l'objectiu principal és l'estudi del biomarcador d'estrès oxidatiu 8OH-2'dG, mentre que les principals conclusions estan relacionades amb l'estudi de les variables de funcionalitat neurològica¹⁰. De manera similar, en l'estudi IONIA, les variables principals d'estudi són les neurològiques tot i que també s'estudien variables secundàries a nivell cardiològic^{8,9}.

La principal limitació metodològica del procés de revisió és la no realització d'una metanàlisi dels resultats de les variables de resultat comunes dels estudis comparatius, amb mostres de pacients similars. La inclusió únicament d'estudis escrits en anglès o en castellà i l'exclusió d'estudis observacionals amb menys de 10 pacients constitueixen altres limitacions.

Prèviament a aquest document, s'han publicat dues revisions sistemàtiques sobre l'eficàcia i la seguretat d'idebenona en l'AF^{6,21}. Tots dos estudis conclouen que el tractament amb idebenona pot millorar la cardiomiopatia hipertròfica i, administrada a altes dosis, també milloraria la funcionalitat neurològica en pacients joves amb AF. Cal remarcar que la publicació d'aquestes revisions és anterior a la publicació de l'estudi comparatiu més important publicat fins l'actualitat (IONIA)^{8,9}, que no demostra milloria d'idebenona respecte a placebo en cap de les variables cardiològiques i neurològiques estudiades. En relació amb la

seguretat, tots dos estudis afirmen que el tractament amb idebenona es pot considerar segur i ben tolerat.

Una altra revisió sistemàtica recent sobre l'ús d'antioxidants i altres tractaments en l'AF²², que únicament té en compte ACA amb una durada mínima de tractament de 12 mesos, conclou que en un únic ACA identificat¹² no hi ha evidència que idebenona tingui un efecte significatiu en la funcionalitat neurològica en l'AF. En relació amb les variables de funcionalitat cardíaca, els autors afirmen que existeix una milloria significativa en la massa ventricular esquerra (LVM), tot i que no disposem de dades objectives per conèixer la rellevància clínica d'aquesta troballa.

La idebenona va rebre una opinió negativa de comercialització l'any 2008 per part del CHMP de l'EMA a causa, principalment, de la manca d'evidència relacionada amb l'eficàcia en l'AF. Aquesta decisió va ser ratificada uns mesos més tard⁷.

Actualment, la idebenona s'administra a l'Estat Espanyol com a ús compassiu per a la indicació d'AF i s'obté mitjançant el tràmit de medicació estrangera del Ministeri de Sanitat.

En aquest escenari, es conclou que l'evidència disponible en la literatura permet assegurar la seguretat d'idebenona però no permet demostrar la seva eficàcia en el tractament de l'AF, de manera que només es recomanaria el seu ús en el context d'un assaig clínic.

CONCLUSIONS

- L'AF és una malaltia rara que afecta aproximadament 140 pacients a Catalunya.
- A l'Estat espanyol, la idebenona s'utilitza en ús compassiu per a la indicació d'AF i s'obté mitjançant el tràmit de medicació estrangera del Ministeri de Sanitat. Es desconeixen les dades relacionades amb l'ús de la idebenona en l'àmbit català. Únicament es coneix que 22 dels 23 pacients amb seguiment a l'Hospital Josep Trueta de Girona són tractats amb idebenona.
- Es disposa de 2 ACA de bona qualitat que avaluen la utilització de idebenona en el tractament de l'AF i que són la principal font d'evidència sobre l'eficàcia. També es disposa de 2 assajos clínics anteriors duts a terme en mostres amb un nombre reduït de pacients i major risc de biaix que els estudis recents.
- Els beneficis de la idebenona han estat estudiats principalment en estudis no comparatius que, per tant, aporten una evidència de baixa qualitat.
- Els estudis clínics disponibles de major qualitat avaluen el tractament amb idebenona durant temps de seguiment curts, que no superen els 12 mesos. Les dades de seguiment a més llarg termini (fins a 7 anys) provenen d'estudis amb un alt risc de biaix.
- El rang d'edat dels pacients estudiats és molt ampli i inclou nens, adults i ancians. Tot i això, existeix una manca de representativitat de la població adulta i geriàtrica en els estudis comparatius.
- Els resultats dels estudis quant a eficàcia són heterogenis, principalment aquells relacionats amb les variables cardiològiques i neurològiques.
- La millora i l'estabilitat observada en alguns dels paràmetres de funcionalitat cardíaca estudiats prové principalment d'estudis no comparatius, mentre que en el principal estudi clínic no s'observen diferències respecte al placebo. En tot cas, es tracta de variables intermèdies, cosa que dificulta la seva interpretació clínica en termes de resultats en salut.
- L'escala clínica d'avaluació neurològica més utilitzada en els estudis és l'escala ICARS. Els resultats descrits en els diferents estudis són discordants i no permeten extreure'n conclusions.
- El tractament amb idebenona és, en general, segur i ben tolerat. Els efectes adversos més habituals són les alteracions del tracte gastrointestinal. S'han descrit casos aïllats de neutropènia, transaminitis i taquicàrdia.
- Actualment, l'evidència disponible en la literatura permet assegurar la seguretat d'idebenona però no permet demostrar la seva eficàcia en el tractament de l'AF, de manera que només es recomanaria el seu ús en el context d'un assaig clínic.

ANNEX 1. AVALUACIÓ DE LA QUALITAT

Avaluació de la qualitat dels assajos clínics comparatius segons l'escala SIGN

	Lynch 2010 Lagredost 2011 (IONIA)	Di Pospero 2007 Drinkard 2010 (NICOSIA)	Mariotti 2003	Schöls 2001
Es dirigeix l'article a una pregunta clarament formulada?	A	A	A	A
Va ser aleatòria l'assignació dels participants a cada grup?	A	A	A	-
Es van utilitzar mètodes d'emascarament adequats en l'aleatorització?	A	A	D No es menciona en l'article	-
Es va mantenir l'emascarament dels pacients i investigadors en relació amb el tractament rebut?	A	A	B No s'especifica la metodologia d'emascarament	-
Els grups de comparació eren similars a l'inici de l'estudi?	B El grup A (idebenona 450/900 mg/d) presentava una major proporció d'homes	A	A	Disseny creuat
Excepte en el tractament, els grups van ser tractats de la mateixa manera?	A	A	A	A
Els resultats rellevants es van mesurar de manera estandarditzada, vàlida i reproduïble?	A	A	A	A
El seguiment de pacients va ser complet? Quin percentatge de pacients que inicien l'estudi són inclosos a l'anàlisi?	A 70/70 (100%)	A 47/48 (98%)	A 28/29 (96,5%)	A 9/9 (100%)
Es van analitzar tots els participants en el grup a què van ser originalment assignats? (anàlisi per intenció de tractar)	A	A	A	Disseny creuat
Els resultats són homogenis entre els centres on es realitza l'estudi?	D No es descriuen els resultats estratificats per centres	Estudi unicèntric	Estudi unicèntric	Estudi unicèntric
Capacitat de l'estudi per minimitzar biaixos (Escala: ++, +, o -)	++	++	+	-
SIGN	1++	1++	1+	1-

Compliment de criteris: A: Es compleix adequadament; B: Es compleix parcialment; C: No es compleix adequadament; D: No es coneix

ANNEX 2. ESTUDIS EXCLOSOS

Estudi	Motiu d'exclusió
Velasco-Sánchez D, Aracil A, Montero R, Mas A, Jiménez L, O'Callaghan M, Tondo M, Capdevila A, Blanch J, Artuch R, Pineda M. Combined therapy with idebenone and deferiprone in patients with Friedreich's ataxia. <i>Cerebellum</i> . 2011 Mar;10(1):1-8.	Utilització d'idebenona en combinació amb deferiprona
Kutz K, Drewe J, Vankan P. Pharmacokinetic properties and metabolism of idebenone. <i>J Neurol</i> . 2009 Mar;256 Suppl 1:31-5.	Estudi de fase I
Di Prospero NA, Sumner CJ, Penzak SR, Ravina B, Fischbeck KH, Taylor JP. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose idebenone in patients with Friedreich ataxia. <i>Arch Neurol</i> . 2007 Jun;64(6):803-8.	Estudi de fase I
Sival DA, du Marchie Sarvaas GJ, Brouwer OF, Uges DR, Verschuuren-Bemelmans CC, Maurits NM, Brunt ER, van der Hoeven JH. Neurophysiological evaluation in children with Friedreich's ataxia. <i>Early Hum Dev</i> . 2009 Oct;85(10):647-51. Epub 2009 Sep 22.	Estudi observacional amb menys de 10 pacients
Brandsema JF, Stephens D, Hartley J, Yoon G. Intermediate-dose idebenone and quality of life in Friedreich ataxia. <i>Pediatr Neurol</i> . 2010 May;42(5):338-42.	Estudi observacional amb menys de 10 pacients
Rustin P, Rötig A, Munnich A, Sidi D. Heart hypertrophy and function are improved by idebenone in Friedreich's ataxia. <i>Free Radic Res</i> . 2002 Apr;36(4):467-9.	Reporta els mateixos resultats que l'estudi de Hausse 2002

ABREVIACIONS

Abreviació	Definició
AIAQS	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
AF	Atàxia de Friedreich
EMA	Agència Europea del Medicament
CHMP	Comitè de productes medicinals d'ús en humans
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
ACA	Assaig clínic aleatoritzat
LVMI	Índex de massa ventricular esquerra
LVM	Massa ventricular esquerra
SWT	Gruix de la paret septal interventricular
PWT	Gruix de la paret posterior
FS	Escurçament fraccional
EF	Fracció d'ejecció
ICARS	Escala internacional cooperativa per l'avaluació de l'atàxia
FARS	Escala de valoració de l'atàxia de Friedreich
FACT-Z3	Test compost de l'atàxia de Friedreich
ADL	Escala d'activitat de la vida diària
8OH-2'dG	8-hidroxi-2'desoxiguanosina
MDA	Malondialdèhid
PCr	Fosfocreatina
31P-MRS	Espectroscòpia de ressonància magnètica amb 31P
WR	Taxa de treball
SWJ	Freqüència de macroonades quadrades

BIBLIOGRAFIA

1. Opal P, Zoghbi HY, Cruse RP. Friedreich ataxia. In: Patterson MC, Firth HV, editors. UpToDate. Waltham, MA (US); 2011.
2. Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci.* 2011;303(1-2):1-12.
3. Pandolfo M. Friedreich ataxia. *Arch Neurol.* 2008;65(10):1296-303.
4. Seznec H, Simon D, Bouton C, Reutenauer L, Hertzog A, Golik P, et al. Friedreich ataxia: the oxidative stress paradox. *Hum Mol Genet.* 2005;14(4):463-74.
5. ClinicalTrials.gov [pàgina a Internet]. Bethesda, MD (US): National Institutes of Health; 2011 [citad novembre 2011]. Disponible a: www.clinicaltrials.gov.
6. Tonon C, Lodi R. Idebenone in Friedreich's ataxia. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(13):2327-37.
7. European Medicines Agency (EMA). Preguntas y respuestas sobre la recomendación de denegar la autorización de comercialización de Sovrima: Idebenona. [citad agost 2011]. London (UK): EMEA; 2008. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000908/WC500070554.pdf.
8. Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in friedreich ataxia. *Arch Neurol.* 2010;67(8):941-7.
9. Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, et al. Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy-results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J.* 2011;161(3):639-45.
10. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(10):878-86.
11. Drinkard BE, Keyser RE, Paul SM, Arena R, Plehn JF, Yanovski JA, Di Prospero NA. Exercise capacity and idebenone intervention in children and adolescents with Friedreich ataxia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(7):1044-50.
12. Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di DS. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003;60(10):1676-9.
13. Savishinsky JS. Intimacy, domesticity and pet therapy with the elderly: expectation and experience among nursing home volunteers. *Soc Sci Med.* 1992;34(12):1325-34.
14. Pineda M, Arpa J, Montero R, Aracil A, Dominguez F, Galvan M, et al. Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12(6):470-5.
15. Ribai P, Pousset F, Tanguy ML, Rivaud-Pechoux S, Le B, I, Gasparini F, et al. Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. *Arch Neurol.* 2007;64(4):558-64.

16. Buyse G, Mertens L, Di SG, Matthijs I, Weidemann F, Eyskens B, et al. Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac, and biochemical monitoring. *Neurology*. 2003;60(10):1679-81.
17. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Munnich A, Rotig A, et al. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart*. 2002;87(4):346-9.
18. Artuch R, Aracil A, Mas A, Colomé C, Rissech M, Monrós E, et al. Friedreich's ataxia: idebenone treatment in early stage patients. *Neuropediatrics*. 2002;33(4):190-3.
19. Arnold P, Boulat O, Maire R, Kuntzer T. Expanding view of phenotype and oxidative stress in friedreich's ataxia patients with and without idebenone. *Schweizer Archiv Für Neurologie und Psychiatrie*. 2006;157(4):169-76.
20. Rinaldi C, Tucci T, Maione S, Giunta A, De MG, Filla A. Low-dose idebenone treatment in Friedreich's ataxia with and without cardiac hypertrophy. *J Neurol*. 2009;256(9):1434-7.
21. Meier T, Buyse G. Idebenone: an emerging therapy for Friedreich ataxia. *J Neurol*. 2009;256 Suppl 1:25-30.
22. Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Pandolfo M. Antioxidantes y otros tratamientos farmacológicos para la ataxia de Friedreich (Revision Cochrane traducida). En: Número . Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: www.update-software.com. (Traducida de , 2009 Issue 4 Art no. . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu